

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-300874

(43) 公開日 平成4年(1992)10月23日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 251/18		7019-4C		
A 6 1 K 31/53	A B E	7252-4C		
	A B F			
	A B N			
C 0 7 D 401/06	2 5 1	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-66823	(71) 出願人	000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月29日	(72) 発明者	長谷川 賀洋 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
		(72) 発明者	奥井 由佳 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
		(72) 発明者	柳澤 利彦 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
		(74) 代理人	弁理士 平木 祐輔 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体

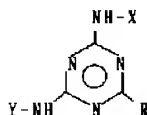
(57) 【要約】

【目的】 本発明は、ロイコトリエンに対して拮抗作用を示す新規2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体を提供することを目的とする。

【構成】 本発明は、次式：

【化48】

【化48】



(式中、X及びYは、水素原子又はアシル基を表し、Rは、フタリジルメチル基、2-(3,5-ジ(低級アルキル)-4-ヒドロキシフェニル)エチニル基等を表す。)

で示される化合物又はその塩に関するものである。

【効果】 本発明によれば、ロイコトリエン拮抗剤として有用な新規2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体を提供することができる。

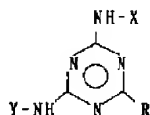
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式(1):

【化1】

【化1】

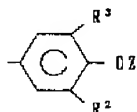


(1)

〔式中、X及びYは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子又はアシル基を表し；Rは、フェニル基、フタリジルメチル基、次式(2):

【化2】

【化2】



(2)

〔式中、R² 及び R³ は、低級アルキル基を表し、Zは、水素原子又は低級アルコキシ-低級アルキル基を表す。〕

で示される基又は次式(3):

-A-R¹ (3)

〔式中、Aは、-CH₂CH₂- 又は -CH=CH-を表し；R¹ は；水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、及びトリフルオロメチル基又は低級アルキル基で置換されたフェノキシ基からなる群から選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されたフェニル基；ナフチル基、3-プロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-低級アルキルフェニル基、3,5-ジ(低級アルキル)-4-ヒドロキシフェニル基、3-ピリジル基又は6-メチル-3-ピリジル基を表す。〕

で示される基を表すが；Rがフェニル基である場合及びR¹ が3-トリフルオロメチルフェニル基である場合、X及び／又はYは、アシル基を表し、R¹ が3-ピリジル基である場合、X及びYは、ニコチノイル基又は2-トリフルオロメチルベンゾイル基を表す。〕で示される2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体に関するものである。

【0002】

2

【従来の技術】ロイコトリエンに関しては、その生物学的意義が広く研究され、特に新生児酸素欠乏症、肺循環昇圧、成人性呼吸困難症候群、乾癬、脊椎関節炎、リウマチ性関節炎、痛風、炎症性腸炎等、種々の疾患における意義が報告されており、ロイコトリエンに対して拮抗作用を示すロイコトリエン拮抗剤は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、循環器障害等の治療・予防薬として有用である。

【0003】一方、2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体については、抗潰瘍剤としての用途が報告されているが(特開平2-223566号、特公昭55-4751号)、ロイコトリエンに対する作用については、何ら報告されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ロイコトリエンに対して拮抗作用を示す新規2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体を提供することを目的とする。

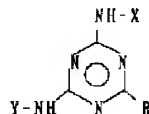
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、次式(1):

【0006】

【化3】

【化3】



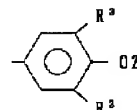
(1)

【0007】〔式中、X及びYは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子又はアシル基を表し；Rは、フェニル基、フタリジルメチル基、次式(2):

【0008】

【化4】

【化4】



(2)

【0009】〔式中、R² 及び R³ は、低級アルキル基を表し、Zは、水素原子又は低級アルコキシ-低級アルキル基を表す。〕

で示される基又は次式(3):

-A-R¹ (3)

〔式中、Aは、-CH₂CH₂- 又は -CH=CH-を表し；R¹ は；水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、及びトリフルオロメチル基又は低級アルキル基で置換されたフェノキシ基からなる群から選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されたフェニル基；ナ

フチル基、3-プロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-低級アルキルフェニル基、3,5-ジ(低級アルキル)-4-ヒドロキシフェニル基、3-ピリジル基又は6-メチル-3-ピリジル基を表す。)

で示される基を表すが; Rがフェニル基である場合及び R¹ が3-トリフルオロメチルフェニル基である場合、X及び/又はYは、アシル基を表し、R¹ が3-ピリジル基である場合、X及びYは、ニコチノイル基又は2-トリフルオロメチルベンゾイル基を表す。)で示される2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体又はその塩に関するものである。

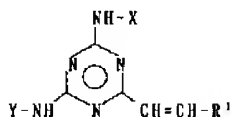
【0010】前記式(1)において、X又はYで表されるアシル基としては、例えば、アセチル基、置換又は非置換の、ニコチノイル基又はベンゾイル基等が挙げられる。本明細書において、低級アルキル基とは、炭素数1~6のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等を; 低級アルコキシ基とは、炭素数1~6のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等を; 低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数1~6のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を; 低級アルコキシ-低級アルキル基とは、炭素数1~6のアルコキシ-アルキル基、例えばメトキシメチル基等をいう。

【0011】前記式(1)で示される本発明の化合物のうち、Rが -CH=CH-R^1 である化合物、即ち、次式(4):

【0012】

【化5】

【化5】



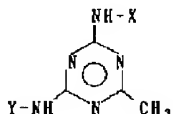
(4)

【0013】で示される化合物は、次式(5):

【0014】

【化6】

【化6】



(5)

【0015】で示される化合物と式 R¹-CHOで示される 50

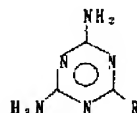
アルデヒド化合物を酸又は塩基の存在下で縮合させることにより製造することができる。酸としては、例えばメタンスルホン酸、ギ酸、硫酸が挙げられ、塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、Triton B、ナトリウムメトキシドが挙げられる。酸を用いる場合は、通常、無溶媒で反応を行うが、塩基を用いる場合は、例えばメタノール、エタノール、2-メトキシエタノールのような溶媒を用いる。反応温度は、好ましくは60~120℃、反応時間は通常1時間~7日間である。

【0016】前記式(1)で示される本発明の化合物のうち、Rが $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-R}^1$ である化合物は、前記化合物(4)を常法に従って還元することにより製造することができる。前記式(1)で示される本発明の化合物のうち、X及び/又はYがアシル基である化合物は、次式(6):

【0017】

【化7】

【化7】



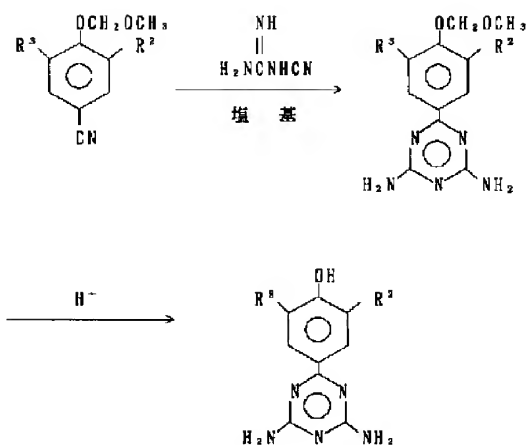
(6)

【0018】で示される化合物を、対応する酸塩化物又は酸無水物とピリジン中で反応させることにより製造することができる。反応温度は、通常80~140℃、好ましくは110~120℃、反応時間は、通常3~8時間である。前記式(1)で示される本発明の化合物のうち、Rが置換又は非置換のフェニル基である化合物は、特公昭55-4751号公報記載の方法に従って、対応するベンゾニトリル誘導体とジシアンジアミドを塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。この際、前記式(2)においてZが水素原子である場合は、以下に例示するように、水酸基をメトキシメトキシ基として保護した形で環化させた後、酸で処理して水酸基に変換する方法を用いることが好ましい。

【0019】

【化8】

【化8】



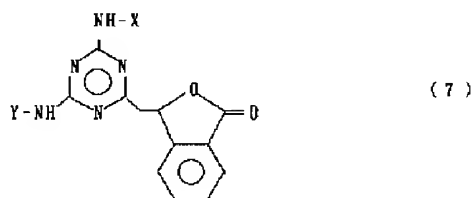
【0020】(式中、 R^2 及び R^3 は、例えば低級アルキルを表す。)

前記式(1)で示される本発明の化合物のうち、 R がフタリジルメチル基である化合物、即ち、次式(7)：

【0021】

【化9】

【化9】



【0022】で示される化合物は、前記化合物(5)と次式(8)：

【0023】

【化10】

【化10】



【0024】(式中、 R^4 は、水素原子又は低級アルキル基を表す。)

で示される化合物を酸の存在下に反応させることにより製造することができる。また、次式(9)：

【0025】

【化11】

【化11】



【0026】で示される化合物と次式(10)：

【0027】

【化12】

10 【化12】



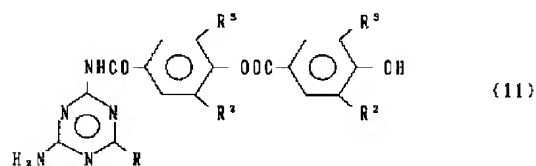
【0028】(式中、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。)

で示される酸塩化物を反応させることにより、前記式(1)で示される本発明の化合物に含まれる次式(11)：

【0029】

【化13】

【化13】



【0030】で示される化合物を製造することができる。本発明の化合物である前記式(1)で示される化合物及びその塩、例えば塩酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩は、ロイコトリエンに対して拮抗作用を示すものであり、アレルギー性疾患、炎症性疾患、循環器障害等の治療・予防薬として有用である。

【0031】次に、本発明の化合物の投与及び製剤化について説明する。一般式(1)の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及び人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0032】経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、疾患の程度により異なるが、通常成人で一般式(1)の化合物として1日当り0.2~25mg/kg体重を数回に分けて投与するのが好ましい。本発明の化合物は、製剤に用いられる適当な溶剤、賦形剤、補助剤などを使用して、製剤製造の常法に従って液剤、散剤、顆粒剤、錠剤、腸溶剤及びカプセル剤などの製剤とな

し、経口又は非経口投与することができる。

【0033】処方にあたっては、他の医療活性成分との配合剤とすることもできる。経口投与のためには、少なくとも一種の賦形剤、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース等を用いて錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等に処方することができる。この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク等の滑沢剤、デキストリン、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、繊維素グリコール酸ナトリウム、繊維素グリコールカルシウム、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤、軽質無水ケイ酸等の流動性促進剤を使用することができる。また、本発明の化合物を有効成分とする薬剤は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味充填剤、着色剤を含有せしめてもよい。

【0034】

【実施例】以下、実施例、試験例及び調剤例により、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

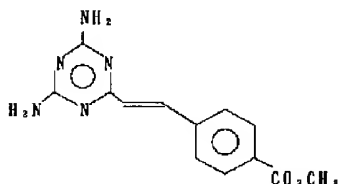
実施例1

2,4-ジアミノ-[E]-6-〔2-(4-メトキシカルボニルフェニル)エテニル〕-1,3,5-トリアジン(化合物18)

【0035】

【化14】

【化14】



【0036】2,4-ジアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン5g(40mM)を酢酸50mlに溶かし、4-ホルミル安息香酸メチル6.56g(40mM)を加え、91時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性とし、析出結晶をろ取水洗後、2-メトキシエタノールとエタノールの混合溶媒から再結晶し標記化合物(4.58g, 42.3%)を得た。

融点: 258°C (分解)

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 3.87(3H, s), 6.67(4H, br s), 6.86(1H, d, J=15.9Hz), 7.76(2H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, d, J=15.9Hz), 7.97(2H, d, J=8.5Hz).

MS m/z(%) [EI]: 271(M⁺, 65), 270(100), 228(37), 128(21).

実施例2及び3

実施例1と同様の方法により以下の化合物を合成した。

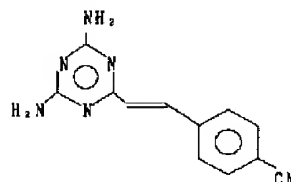
実施例2

2,4-ジアミノ-[E]-6-〔2-(4-シアノフェニル)エテニル〕-1,3,5-トリアジン(化合物19)

【0037】

【化15】

【化15】



【0038】収率: 17.9%

融点: >300°C (2-メトキシエタノールから)

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 6.70(4H, br s), 6.90(1H, d, J=15.9Hz), 7.80(1H, d, J=15.9Hz), 7.83(4H, s).

MS m/z(%) [EI]: 238(M⁺, 75), 237(100), 195(41), 169(25).

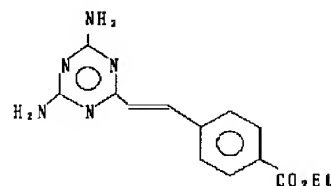
実施例3

2,4-ジアミノ-[E]-6-〔2-(4-エトキシカルボニルフェニル)エテニル〕-1,3,5-トリアジン(化合物22)

【0039】

【化16】

【化16】



【0040】収率: 15.0%

融点: 229.6~230.8°C (エタノールから)

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 4.33(2H, q, J=7.1Hz), 6.68(4H, br s), 6.87(1H, d, J=16.1Hz), 7.76(2H, d, J=8.3Hz), 7.82(1H, d, J=16.1Hz), 7.97(2H, d, J=8.3Hz).

MS m/z(%) [EI]: 285(M⁺, 74), 284(100), 256(25), 242(22).

実施例4

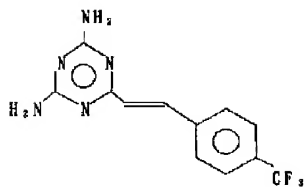
2,4-ジアミノ-[E]-6-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル〕-1,3,5-トリアジン(化合物20)

【0041】

【化17】

9

【化17】



【0042】2,4-ジアミノ-6-メチル-1,3,5-
トリアジン5g(40mM)をメタンスルホン酸28mlに溶か
し、4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド5.5ml(4
0mM)を加え110℃で2時間攪拌した。冷後、反応液に希
水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、析出結晶をろ
取水洗後、エタノールから再結晶し標記化合物(6.09
g, 54.2%)を得た。

融点: 274.9~275.7℃

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 6.70(4H, br s), 6.88(1
H, d, J=15.9Hz), 7.73(2H, d, J=8.3Hz), 7.83(1H, d,
J=15.9Hz), 7.85(2H, d, J=8.3Hz). MS m/z(%) [EI]:
281(M⁺, 93), 280(100), 238(54), 212(28), 196(22), 1
11(26).

実施例5~13

実施例4と同様の方法により以下の化合物を合成した。

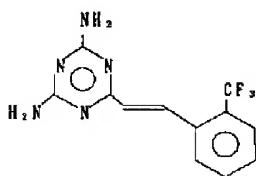
実施例5

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(2-トリフルオ
ロメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン
(化合物21)

【0043】

【化18】

【化18】



【0044】収率: 54.0%

融点: 250.0~250.9℃(エタノールから)

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 6.72(4H, br s), 6.78(1
H, d, J=15.9Hz), 7.50-8.10(4H, m), 8.11(1H, brd, J=1
5.9Hz). MS m/z(%) [EI]: 281(M⁺, 100), 212(76), 170(53), 1
11(32).

実施例6

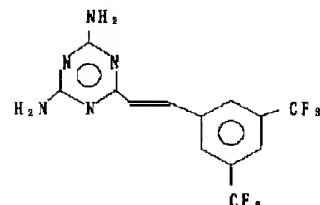
2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-[3,5-ビス(ト
リフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3,5-
トリアジン(化合物24)

【0045】

【化19】

10

【化19】



【0046】収率: 50.6%

10 融点: 208.2~209.0℃(エタノールから)

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 6.68(4H, br s), 7.08(1
H, d, J=15.9Hz), 7.89(1H, d, J=15.9Hz), 8.00(1H, br
s), 8.33(2H, br s).

MS m/z(%) [EI]: 349(M⁺, 100), 348(56), 330(22), 2
80(27), 111(60).

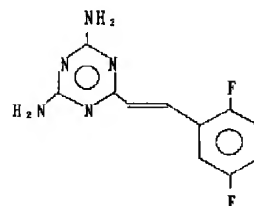
実施例7

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(2,5-ジフルオ
ロフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化
合物25)

【0047】

【化20】

【化20】



30 【0048】融点: >300℃(2-メトキシエタノール
から)

¹H-NMR(200MHz) δ(DMSO-d₆): 6.71(4H, br s), 6.89(1
H, d, J=16.1Hz), 7.20-7.40(2H, m), 7.70-7.80(1H, m),
7.90(1H, br d, J=16.1Hz).

MS m/z(%) [EI]: 249(M⁺, 57), 228(100), 188(29), 1
46(20).

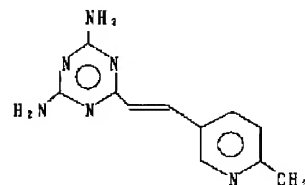
実施例8

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(6-メチルピリ
ジン-3-イル)エテニル]-1,3,5-トリアジン
(化合物26)

【0049】

【化21】

【化21】



【0050】収率:36.6%

融点:253.7~254.3℃ (エタノールから)

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 2.49(3H, s), 6.66(4H, br s), 6.80(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).
MS m/z (%) [EI]: 228(M^+ , 45), 227(100), 185(37), 144(23).

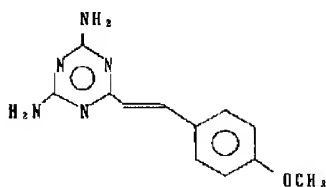
実施例9

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(4-メトキシフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物32)

【0051】

【化22】

【化22】



【0052】収率:27.4%

融点:244℃ (分解) (メタノールから)

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 3.79(3H, s), 6.59(4H, br s), 6.59(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.96(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).
MS m/z (%) [EI]: 243(M^+ , 88), 242(100), 200(32), 158(19).

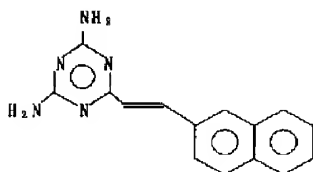
実施例10

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(2-ナフチル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物33)

【0053】

【化23】

【化23】



【0054】融点:237.8~238.4℃ (メタノールから)

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 6.82(4H, br s), 6.93(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.50-7.70(2H, m), 7.80-8.20(5H, m), 8.02(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).
MS m/z (%) [EI]: 263(M^+ , 100), 262(96), 220(44), 179(21), 178(36).

実施例11

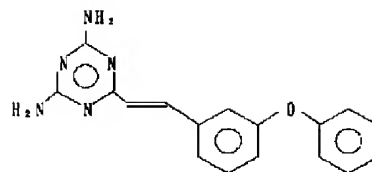
2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(3-フェノキシフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物34)

34)

【0055】

【化24】

【化24】



【0056】融点:167.6~169.4℃ (メタノールから)

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 6.64(4H, br s), 6.68(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.90-7.50(9H, m), 7.73(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).
MS m/z (%) [EI]: 305(M^+ , 87), 304(100), 262(29), 220(23).

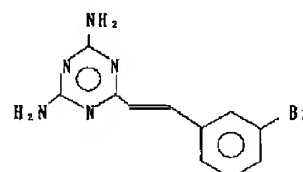
実施例12

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(3-ブロモフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物35)

【0057】

【化25】

【化25】



【0058】収率:59.9%

30 融点:188.9~189.7℃ (メタノール-2-メトキシエタノールから)

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 6.66(4H, br s), 6.79(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.54(1H, br d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63(1H, br d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.82(1H, br s).
MS m/z (%) [EI]: 293(M^+ , 77), 292(100), 291(M^+ , 76), 290(93), 250(29), 248(28), 128(40).

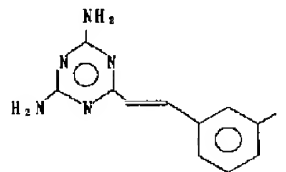
実施例13

40 2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物36)

【0059】

【化26】

【化26】



13

【0060】融点：275.9～276.8℃（メタノール-2-メトキシエタノールから）

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 6.69(4H, br s), 6.80(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.10-7.25(1H, m), 7.30-7.55(3H, m), 7.76(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).

MS m/z (%) [EI] : 231(M^+ , 76), 230(100), 188(45), 162(28), 146(22).

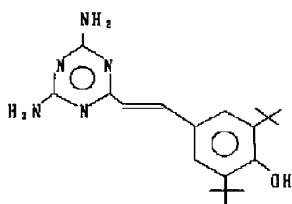
実施例 14

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物37)

【0061】

【化27】

【化27】



【0062】2,4-ジアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン2.5g(20mM)を辛酸75mlに溶かし、3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド5.15g(22mM)を加え168時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシルカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=9:1)で精製後、2-プロパノールより再結晶し、標記化合物(0.85g, 12.5%)を得た。

融点：253.3～255.7℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (CD₃OD) : 1.45(18H, s), 6.59(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.41(2H, s), 7.85(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).

MS m/z (%) [EI] : 342(M^+ +1, 24), 341(M^+ , 99), 327(23), 326(100), 270(18).

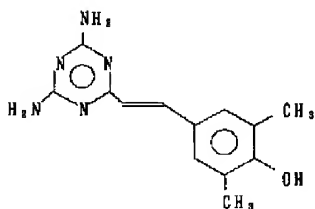
実施例 15

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物49)

【0063】

【化28】

【化28】



14

【0064】実施例14と同様の方法により標記化合物を合成した。

収率：18.7%

融点：285.9～288.1℃(分解)(2-プロパノール-メタノールから)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 2.19(6H, s), 6.50(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.55(4H, br s), 7.17(2H, s), 7.66(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 8.12(1H, s).

MS m/z (%) [EI] : 257(M^+ , 100), 256(70), 214(25).

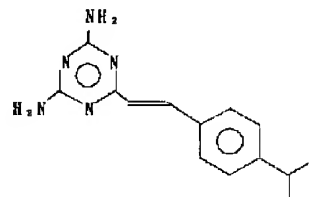
実施例 16

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(4-イソプロピルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物41)

【0065】

【化29】

【化29】



20

【0066】2,4-ジアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン1.25g(10mM)を2-メトキシエタノール20mlに溶かし、Triton B(40%メタノール溶液)9.1ml(20mM)及び4-イソプロピルベンズアルデヒド3ml(19.8mM)を加え80℃で6.5時間攪拌した。冷後水を加え、析出結晶をろ取水洗後、2-メトキシエタノールとメタノールの混合溶媒から再結晶し、標記化合物(0.91g, 35.7%)を得た。

30

融点：247.8～248.8℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 1.21(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.91(1H, m), 6.62(4H, br s), 6.68(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$).

MS m/z (%) [EI] : 255(M^+ , 53), 254(100), 240(18), 212(19), 156(16).

40

実施例 17

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(4-ビフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物42)

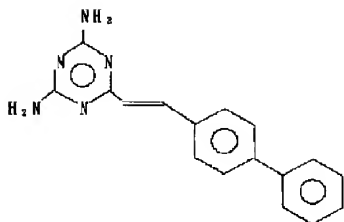
【0067】

【化30】

50

【化30】

15



【0068】2,4-ジアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン1.25g (10mM) を2-メトキシエタノール30mlに溶かし、KOH (85%) 0.66g (10mM) 及び4-ベンジルカルボキシアルデヒド2.91g (16mM) を加え90℃で16時間攪拌した。冷後水を加え、析出結晶をろ取水洗後、2-メトキシエタノールから再結晶し、標記化合物 (0.60g, 20.7%) を得た。

融点: 276℃ (分解) (メタノール-2-メトキシエタノールから)

¹H-NMR (200MHz) δ (DMSO-d₆): 6.66(4H, br s), 6.79(1H, d, J=15.9Hz), 7.35-7.75(5H, m), 7.72(4H, s), 7.84(1H, d, J=15.9Hz).

MS m/z (%) [EI]: 289(M⁺, 82), 288(100), 246(34), 220(13), 205(16), 204(31).

実施例18~22

実施例17と同様の方法により以下の化合物を合成した。

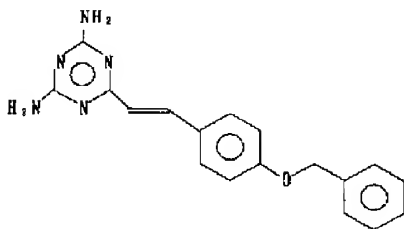
実施例18

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物44)

【0069】

【化31】

【化31】



【0070】収率: 16.6%

融点: 227.2~227.9℃ (メタノール-2-メトキシエタノールから)

¹H-NMR (200MHz) δ (DMSO-d₆): 5.15(2H, s), 6.58(4H, br s), 6.59(1H, d, J=15.9Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=15.9Hz).

(9)

特開平4-300874

16

MS m/z (%) [EI]: 319(M⁺, 11), 228(39), 91(100), 78(22).

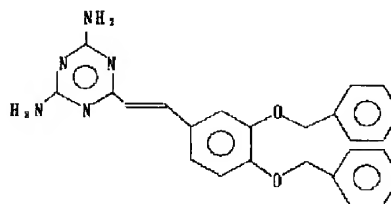
実施例19

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物45)

【0071】

【化32】

【化32】



【0072】収率: 54.6%

融点: 203.2~203.7℃ (メタノール-2-メトキシエタノールから)

¹H-NMR (200MHz) δ (DMSO-d₆): 5.18(2H, s), 5.22(2H, s), 6.56(4H, br s), 6.61(1H, d, J=15.9Hz), 7.00-7.15(2H, m), 7.25-7.55(1H, m), 7.69(1H, d, J=15.9Hz).

MS m/z (%) [EI]: 425(M⁺, 5), 334(17), 91(100).

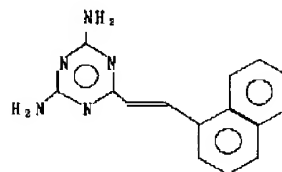
実施例20

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(1-ナフチル)エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物46)

【0073】

【化33】

【化33】



【0074】収率: 27.8%

融点: 220.1~221.2℃ (2-メトキシエタノール-メタノール-酢酸エチルから)

¹H-NMR (200MHz) δ (DMSO-d₆): 6.72(4H, br s), 6.81(1H, d, J=15.9Hz), 7.50-7.70(3H, m), 7.90-8.05(3H, m), 8.18(1H, br d, J=7.8Hz), 8.64(1H, d, J=15.9Hz).

MS m/z (%) [EI]: 263(M⁺, 100), 262(68), 220(22), 178(28).

実施例21

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-[3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]エテニル]-1,3,5-トリアジン (化合物47)

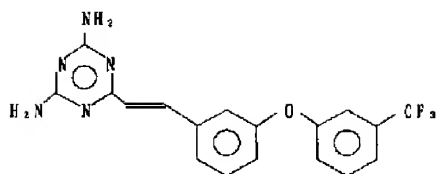
【0075】

【化34】

50

17

【化34】



【0076】収率：42.6%

融点：204.7～205.8℃（エタノール-2-メトキシエタノールから）

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 6.63(4H, br s), 6.72(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.00-7.70(8H, m), 7.76(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).MS m/z (%) [EI] : 374(M^+ , 92), 373(M^+ , 100), 330(34), 289(15), 112(12).

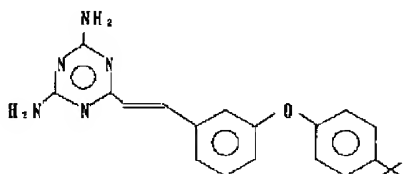
実施例22

2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-[3-(4-tert-butylphenoxy)フェニル]エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物48)

【0077】

【化35】

【化35】



【0078】収率：34.9%

融点：211.6～212.2℃（エタノールから）

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 1.30(9H, s), 6.64(4H, br s), 6.69(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.90-7.00(3H, m), 7.20(1H, br s), 7.30-7.50(4H, m), 7.73(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$).MS m/z (%) [EI] : 361(M^+ , 64), 360(38), 347(25), 346(100).

実施例23

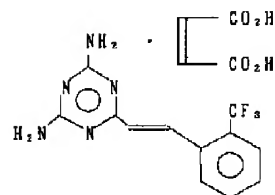
2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン・マレイン酸塩(化合物21(実施例5の化合物)のマレイン酸塩)

【0079】

【化36】

18

【化36】



【0080】化合物21 0.5g (1.77mM)をエタノール50mlに溶かし、マレイン酸0.25g(2.15mM)を加え室温で0.5時間静置した。析出した結晶を濾取後、エタノールで洗い、標記化合物(0.60g, 85.7%)を得た。

融点：195.6～196.2℃（分解）(エタノールから)

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 6.21(2H, s), 6.83(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.09(4H, br s), 7.55-7.85(3H, m), 7.99(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.15(1H, brd, $J=15.6\text{Hz}$).

実施例24

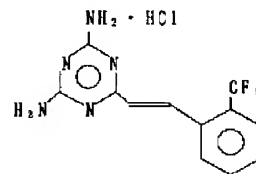
2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン・塩酸塩(化合物21(実施例5の化合物)の塩酸塩)

20

【0081】

【化37】

【化37】



30

【0082】化合物21 0.5g (1.77mM)をエタノール50mlに溶かし、濃塩酸0.3gを加え室温で0.5時間静置した。析出した結晶を濾取後、エタノールで洗い、標記化合物(0.38g, 67.9%)を得た。

融点：>300℃（エタノールから）

 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6) : 7.01(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.60-7.90(3H, m), 7.99(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.00-8.60(4H, br), 8.29(1H, br d, $J=15.6\text{Hz}$). 実

施例25

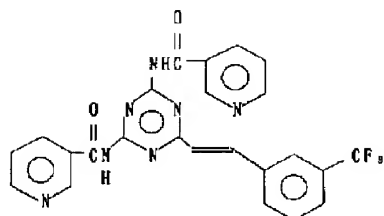
2,4-ビス(ニコチノイルアミノ)-[E]-6-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物23)

【0083】

【化38】

【化38】

19



【0084】2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン1g(3.55mM)をピリジン35mlに溶かし、ニコチノイルクロリド・塩酸塩2.01g(11.28mM)を加え4時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性とし、析出結晶を濾取水洗後、エタノールから再結晶し、標記化合物(0.75g, 43.1%)を得た。

融点: 127~131°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 7.21(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.56(2H, dd, $J=8.1, 4.9\text{Hz}$), 7.60-7.80(2H, m), 7.90-8.10(2H, m), 7.94(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 8.29(2H, br d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.78(2H, dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$), 9.08(2H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

MS m/z (%) [EI]: 491(M^+ , 11), 386(93), 385(65), 357(67), 106(66), 78(100).

実施例26~29

実施例25と同様の方法により以下の化合物を合成した。

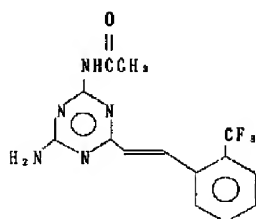
実施例26

2-アセチルアミノ-4-アミノ-[E]-6-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物27)

【0085】

【化39】

【化39】



【0086】収率: 54.7%

融点: >300°C (2-メトキシエタノールから)

MS m/z (%) [EI]: 323(M^+ , 100), 281(32), 212(30), 170(22).

実施例27

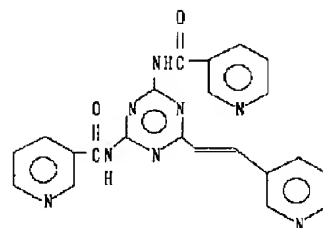
20

2,4-ビス(ニコチノイルアミノ)-[E]-6-[2-(3-ピリジル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物28)

【0087】

【化40】

【化40】



10

【0088】融点: 242~247°C (2-メトキシエタノールから)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 7.18(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=8.1, 4.9\text{Hz}$), 7.56(2H, dd, $J=8.1, 4.9\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 8.20(1H, br d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.29(2H, br d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.60(1H, br d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.78(2H, br d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.85(1H, brs), 9.08(2H, brs). MS m/z (%) [EI]: 424(M^+ , 49), 319(37), 318(100), 106(95), 78(68).

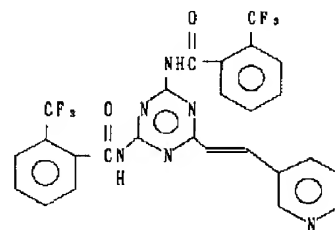
実施例28

2,4-ビス(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-[E]-6-[2-(3-ピリジル)エテニル]-1,3,5-トリアジン(化合物29)

【0089】

【化41】

【化41】



40

【0090】収率: 28.0%

融点: 261.7~262.3°C (酢酸エチルから)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 6.83(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=8.1, 4.4\text{Hz}$), 7.60-7.90(8H, m), 8.01(1H, br d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.58(1H, br d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.64(1H, brs). MS m/z (%) [EI]: 558(M^+ , 11), 489(35), 461(43), 433(21), 173(100), 145(69).

実施例29

50 2-アミノ-4-[3,5-ジ-*t*-ブチル-4-(3,5

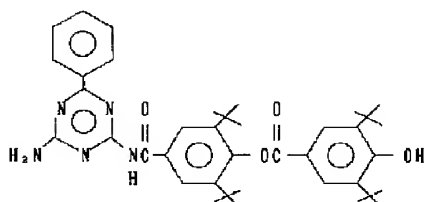
21

ージー t-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシ)
ベンゾイルアミノ]-6-フェニル-1, 3, 5-トリア
ジン (化合物43)

【0091】

【化42】

【化42】



【0092】融点: 167~170°C (酢酸エチルから)

¹H-NMR(200MHz) δ (DMSO-d₆): 1.32(18H, s), 1.44(18H, s), 7.30-7.60(6H, m), 7.89(2H, s), 7.99(2H, s), 8.24-8.32(2H, m).

MS m/z(%) [+FAB]: 652.4(M⁺+1), 233.2

[-FAB]: 650.3(M⁺-1), 418.2

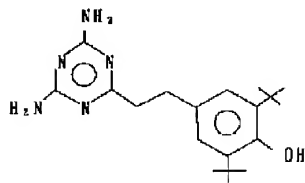
実施例30

2, 4-ジアミノ-6-[2-(3, 5-ジー t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル]-1, 3, 5-トリアジン (化合物50)

【0093】

【化43】

【化43】



【0094】2, 4-ジアミノ-[E]-6-[2-(3, 5-ジー t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル]-1, 3, 5-トリアジン (化合物37) 0.30g (0.89mM) をエタノール10mlと酢酸エチル5mlの混液に溶かし、5%Pd/C 40mgを加え室温で168時間常圧下に水添した。触媒を濾去し減圧下に溶媒を留去後、残留物を酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(0.20g, 66.6%)を得た。

融点: 205.1~206.4°C

¹H-NMR(200MHz) δ (DMSO-d₆): 1.35(18H, s), 2.45-2.60(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 6.55(4H, br s), 6.64(1H, s), 6.88(2H, s).

MS m/z(%) [EI]: 343(M⁺, 92), 328(64), 272(65), 219(54), 126(44), 125(100).

実施例31

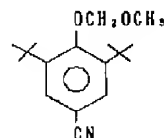
22

(1) 3, 5-ジー t-ブチル-4-メトキシメトキシベンゾニトリル

【0095】

【化44】

【化44】



10

【0096】3, 5-ジー t-ブチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル 1.9g (8.2mM) をN, N-ジメチルホルムアミド8mlに溶かしN-エチルジイソプロピルアミン4.7ml(29mM)を加え冷却した。氷冷攪拌下にメトキシメチルクロリド(80%)2.3ml(21.4mM)を滴下した後、室温で21時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1)で精製し、黄色固体の標記化合物(1.43g, 63.6%)を得た。

20

【0097】MS m/z: 276, 275(M⁺), 230, 228, 188, 172, 45

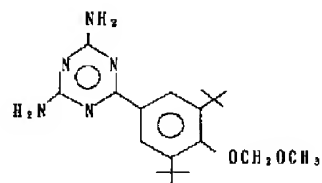
(2) 2, 4-ジアミノ-6-(3, 5-ジー t-ブチル-4-メトキシメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン (化合物5)

【0098】

【化45】

【化45】

30



【0099】3, 5-ジー t-ブチル-4-メトキシメトキシベンゾニトリル 1.41g (5.1mM) を2-メトキシエタノール8mlに溶かし、ジシアンジアミド(90%)及び水酸化カリウム(85%) 0.40g (6.1mM)を加え20時間加熱還流した。冷後、水を加え、析出結晶をろ取した後、水洗し、標記化合物(1.5g, 82.0%)を得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.44(18H, s), 3.57(3H, s), 4.89(2H, s), 6.65(4H, br s), 8.23(2H, s).

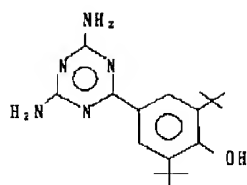
実施例32

2, 4-ジアミノ-6-(3, 5-ジー t-ブチル-4-ヒドロキシ)フェニル-1, 3, 5-トリアジン (化合物38)

50 【0100】

【化46】

【化46】



【0101】実施例31(2)で得た化合物(5) 1.45 g (4mm) をエタノール50mlとメタノール10mlの混液に溶かし、p-トルエンスルホン酸-水和物1.52g (8mm) を加え1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性とし、析出結晶を濾取後、水及びヘキサンで洗い、標記化合物(1.12g, 89.0%)を得た。融点: >300℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 1.43(1H, s), 6.54(4H, br s), 7.27(1H, s), 8.12(2H, s).

MS m/z (%) [EI]: 315(M^+ , 48), 301(21), 300(100), 244(11).

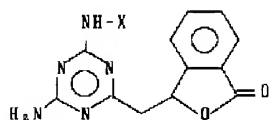
実施例33

2,4-ジアミノ-6-フタリジルメチル-1,3,5-トリアジン(化合物17)

【0102】

【化47】

【化47】



【0103】2,4-ジアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン 0.5g (4mm) をメタンスルホン酸 2.5mlに溶かし、2-ホルミル安息香酸 0.6g (4mm) を加え10℃で3時間攪拌した。冷後、反応液に希水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、析出結晶をろ取水洗後、エタノールから再結晶し、標記化合物(0.10g, 9.8%)を得た。融点: 257.0~258.0℃(分解)(エタノールから)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz) δ (DMSO- d_6): 2.71(1H, dd, J=8.8Hz), 3.12(1H, dd, J=15.1, 4.9Hz), 6.10(1H, dd, J=8.8, 4.9Hz), 6.72(4H, br s), 7.60-7.90(4H, m).

MS m/z (%) [EI]: 258(17), 257(M^+ , 100), 229(59), 212(58), 152(59), 133(92), 105(55), 77(62).

試験例1

前述の実施例で得られた化合物について、以下の試験を行い、結果を表1に示した。

【0104】ロイコトリエン C_4 拮抗試験

試薬: ロイコトリエン C_4 (和光純薬工業)

二塩酸ヒスタミン (和光純薬工業)

実験動物: 体重 250g 前後のSD系雄性ラット (日本チ 50

ヤールスリバー) の胃底条件を用いた。

栄養液: タイロード液

NaCl 137.9mM, KCl 2.7mM, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.1mM, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.8mM, NaHCO_3 11.9mM, グルコース 5.6mM

ラット胃底条片標本の作成:

SDラットの後頭部を殴打し、放血致死後直ちに開腹し食道下部及び十二指腸上部をそれぞれハサミで切断し摘出し、予め用意してある栄養液に浸した。前胃部を切り離し小彎に沿って縦方向に切り開き、胃底部筋片に幅3mmに交互にハサミ目を入れ、更にそれを筋長3mmに切った。

マグナス装置及び測定:

タイロード液の入った20mlのマグナス管に標本を懸垂し1gの負荷をかけアセチルコリン 10^{-5}M で一定の等張性収縮を確認、洗浄し約20分後、コントロール(100%)収縮としてロイコトリエン C_4 10^{-8}M の等張性収縮(A)を記録した。更に洗浄後約30分して被験薬を加え、10分後にロイコトリエン C_4 10^{-8}M を加えてその等張性収縮(B)を記録した。

活性の判定:

$$\text{抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{B}{A} \right) \times 100$$

ロイコトリエン D_4 拮抗試験

試薬: ロイコトリエン D_4 (和光純薬工業)

二塩酸ヒスタミン (和光純薬工業)

実験動物: 体重 300g 前後の Hartley系雄性モルモット (紀和動物) の回腸を用いた。

30 栄養液: タイロード液

NaCl 137.9mM, KCl 2.7mM, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.1mM, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.8mM, NaHCO_3 11.9mM, グルコース 5.6mM

モルモットからの回腸筋摘出:

モルモットを脱血致死させ、開腹し回腸を摘出し内容物を洗浄、盲腸近くより10cm近くは除き、約2cmの筒状標本として32℃95% O_2 - 5% CO_2 ガス通気のタイロード栄養液の入ったマグナス管に懸垂し1gの負荷をかけた。マグナス装置及び測定:

40 摘出標本を懸垂後、約20分おき32℃95% O_2 - 5% CO_2 を通気した栄養液を20mlマグナス管に満たした。ヒスタミン溶液(10^{-6}M)で2度一定の等張性収縮を測定記録確認し、洗浄して更に約20分後、コントロール収縮としてロイコトリエン D_4 10^{-8}M の等張性収縮(A)を記録した。更に洗浄後約30分して被験薬を加え、10分後にロイコトリエン D_4 10^{-8}M を加えてその等張性収縮(B)を記録した。

活性の判定:

$$\text{抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{B}{A} \right) \times 100$$

5-リボキシゲナーゼ阻害試験

RBL1培養細胞を 5×10^6 細胞/ml となるように 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) および 10% エチレングリコールを含む 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) に浮遊し、超音波処理後、 $10,000 \times G$ で 10 分間、さらに $105,000 \times G$ で 60 分間遠心分離した上清を 5-リボキシゲナーゼ酵素標品とした。

【0105】基質として、 $10 \mu\text{M}$ アラキドン酸、上記のように調製して得た酵素標品および具体例で得た化合物の DMSO を終濃度 $10 \mu\text{M}$ となるように試験管にとり、 37°C で 10 分間反応させた。内部標準として 0.25 M のブチル 3, 5 ジニトロベンゾエート $10 \mu\text{l}$ を添加し、ヘキサン 1.8 ml で抽出した。この中の 5-HETE の量を高速液体クロマトグラフィー (カラム、TSKgel ODS-80TM (TOYO SODA) 移*

*動相、アセトニトリル：水：酢酸 = 60 : 40 : 0.02 流速、1 ml/分；検出、紫外線 (235 nm) により測定した。

【0106】この結果から、5-リボキシゲナーゼ阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率} = \left(\frac{C-S}{C} \right) \times 100 (\%)$$

C : 具体例で得た化合物を含まない場合の 5-HETE のピーク面積 (内部標準により補正)

S : 具体例で得た化合物を添加した場合の 5-HETE のピーク面積 (内部標準により補正)

【0107】

【表 1】

表 1

化合物 番 号	ロイコトリエン拮抗作用 (%)			5-リポキシゲナーゼ 阻害率 (%)
	C ₄ (10 μM)	D ₄		
		100 μM	10 μM	
19	49	18		
20	33		36	
21	69		6	
22	25	30		
23		59		
32		57		
33	55	72		
34	76		93	
35	38		19	
36	42			
37		100	92	100
38		82		68
41		99		
42		36		
43				46
45		29		
46		100		
47			88	
48		69		
49		84		48
50				63

【0108】調剤例 1

錠剤の調製

(1) 2, 4-ジアミノ-[E]-6-(2-(3, 5-ジ-
t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エテニル)

-1, 3, 5-トリアジン

10 g

(2) 乳 糖

90 g

27

28

(3) コーンスターチ	29 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000錠

130 g

(1), (2)及び17 gのコーンスターチを混和し、7 gのコ
ーンスターチから作ったペーストとともに顆粒化、この
顆粒に5 gのコーンスターチと(4)を加え、混合物を圧
縮錠剤機で圧縮して錠剤1錠当たり(1) 10mgを含有する錠*

* 剤1000個を製造した。

調剤例2

カプセルの調製

(1) 2,4-ジアミノ-[E]-6-[2-(4-ヒドロ キシ-3,5-ジメチルフェニル)エテニル]-1,3, 5-トリアジン	200 g
(2) 乳糖	150 g
(3) コーンスターチ	100 g
(4) 結晶セルロース	40 g
(5) 軽質無水ケイ酸	5 g
(6) ステアリン酸マグネシウム	5 g

1000個

500 g

常法に従って、上記各成分を混和し、顆粒状としたもの
をカプセル1000個に充填し、1個500mgのカプセル剤を
製造した。

でも死亡例は認められず、本発明の化合物は、急性毒性
が低く、安全性が高いことが確認された。

【0109】

試験例2

急性毒性試験

実施例1～33で得た化合物を ddY系マウスに経口投与
したところ（各用量1群10匹）、1000mg/kgまで投与し

【発明の効果】本発明によれば、ロイコトリエン拮抗剤
として有用な新規2,4-ジアミノ-1,3,5-トリアジン
誘導体を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 5 1	8829-4C		
401/14	2 5 1	8829-4C		
407/06		8829-4C		
C 1 2 N 9/99				

(72)発明者 穂坂 邦男

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ
ムラ内

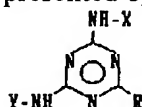
(57) (Abstract).

Object

To put forward novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives.

Construction

This invention relates to compounds represented by the following formula:



(in the formula, X and Y denotes hydrogen atom or acyl group, R denotes phthalidylmethyl group, 2-(3,5-di(lower alkyl)-4-hydroxyphenyl)ethenyl group or the like).

Effect

In accordance with this invention, new 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivative is put forward which is useful as leukotriene antagonist.

Patent Claims

Claim 1

2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives represented by the following formula (1) or salt thereof



[In the formula, X and Y may be the same or different and denote hydrogen atom or acyl group; R denotes phenyl group, phthalidylmethyl group, a group represented by the following formula (2)



(in the formula, R2 and R3 denote lower alkyl group and Z denotes hydrogen atom or lower alkoxy-lower alkyl group)

or a group represented by the following formula (3)

-A-R1 (3)

(in the formula, A denotes -CH₂-CH₂- or -CH=CH-; R1 denotes phenyl group substituted by at least one substituent selected from the group comprising hydroxy group, cyano group, lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl group, phenyl group, phenoxy group,

benzyloxy group, and phenoxy substituted by trifluoromethyl group or lower alkyl group; naphthyl group, 3-bromophenyl group, 3-fluorophenyl group, 2,5-difluorophenyl group, 2-trifluoromethylphenyl group, 3-trifluoromethylphenyl group, 4-trifluoromethylphenyl group, 3,5-bis(trifluoromethylphenyl) group, 4-lower alkyl phenyl group, 3,5-di(lower alkyl)-4-hydroxy phenyl group, 3-pyridyl group or 6-methyl-3-pyridyl group); however, when R denotes phenyl group, and R1 denotes 3-trifluoromethylphenyl group, then X and/or Y denotes acyl group; and when R1 denotes 3-pyridyl group, then X and Y denote nicotinoyl group or 2-trifluoromethylbenzoyl group].

Detailed Description of the Invention

(0001)

Technical Sphere of the Invention.

This invention relates to novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives.

(0002)

Technology of the Prior Art.

As far as leukotriene is concerned, its biological significance has been widely researched, and in particular the significance thereof has been reported in various diseases such as neonatal anoxia, pulmonary circulation hypertension, adult respiratory distress syndrome, psoriasis, spondylarthritis, rheumatoid arthritis, gout, inflammatory enteritis or the like, and the leukotriene antagonist that displays antagonism to leukotriene is useful as therapeutic or preventive agent of allergic diseases, inflammatory diseases, cardiovascular disorder or the like.

(0003)

On the other hand, as far as 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives are concerned, an application as antiulcerative agent has been reported (Kokai 2-223566, Kokoku 55-4751), however, there is no report whatsoever about the action on leukotriene.

(0004)

Problems to be Overcome by this Invention

This invention has an object of putting forward novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives which exhibit leukotriene antagonism.

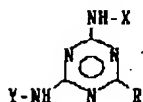
(0005)

Means to Overcome these Problems

This invention relates to 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives represented by the

following formula (1) or salt thereof.

(0006)

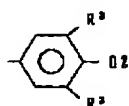


(1)

(0007)

[In the formula, X and Y may be the same or different and denote hydrogen atom or acyl group; R denotes phenyl group, phthalidylmethyl group, a group represented by the following formula (2)

(0008)



(2)

(0009)

(in the formula, R₂ and R₃ denote lower alkyl group and Z denotes hydrogen atom or lower alkoxy-lower alkyl group)

or a group represented by the following formula (3)

-A-R₁ (3)

(in the formula, A denotes -CH₂-CH₂- or -CH=CH-; R₁ denotes phenyl group substituted by at least one substituent selected from the group comprising hydroxy group, cyano group, lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl group, phenyl group, phenoxy group, benzyloxy group, and phenoxy substituted by trifluoromethyl group or lower alkyl group; naphthyl group, 3-bromophenyl group, 3-fluorophenyl group, 2,5-difluorophenyl group, 2-trifluoromethylphenyl group, 3-trifluoromethylphenyl group, 4-trifluoromethylphenyl group, 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group, 4-lower alkyl phenyl group, 3,5-di-(lower alkyl)-4-hydroxy phenyl group, 3-pyridyl group or 6-methyl-3-pyridyl group);

however, when R denotes phenyl group, and R₁ denotes 3-trifluoromethylphenyl group, then X and/or Y denotes acyl group; and when R₁ denotes 3-pyridyl group, then X and Y denote nicotinoyl group or 2-trifluoromethylbenzoyl group].

(0010)

As the acyl group represented by X or Y in the aforesaid formula (1), for example, acetyl group, and substituted or unsubstituted nicotinoyl group or benzoyl group or the like can be nominated. In this specification, lower alkyl group denotes alkyl group of carbon number 1-6, for example, methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl

group, tert-butyl, sec-butyl group, pentyl group, hexyl group or the like; lower alkoxy group denotes alkoxy group of carbon number 1-6, for example, methoxy group, ethoxy group, propoxy group or the like; lower alkoxycarbonyl group denotes alkoxycarbonyl group of carbon number 1-6, for example, methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group or the like; lower alkoxy-lower alkyl group denotes alkoxy-alkyl group of carbon number 1-6, for example, methoxymethyl group or the like.

(0011)

Among the compounds represented by the aforesaid formula (1), the compounds in which R is $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_1$, namely, compounds represented by the following formula (4):

(0012)



(0013)

can be produced by condensation of a compound represented by the following formula (5):

(0014)



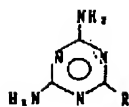
(0015)

with an aldehyde compound represented by R_1-CHO in the presence of acid or base. As the acid, for example, methanesulphonic acid, formic acid, sulphuric acid can be nominated, and as the base, for example, potassium hydroxide, sodium hydroxide, Triton B, sodium methoxide or the like can be nominated. When an acid is used, the reaction is usually carried out without solvent, however, when a base is used, solvent such as methanol, ethanol, 2-methoxyethanol is used. The reaction temperature is preferably 60-120°C, the reaction time is 1 hour to 7 days.

(0016)

Among the compounds represented by the aforesaid formula (1), the compounds in which R is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}_1$ can be produced by reducing the aforesaid compound (4) by conventional process. Among the compounds represented by the aforesaid formula (1), the compounds in which X and/or Y is acyl group can be produced by reacting the compound represented by the following formula (6):

(0017)

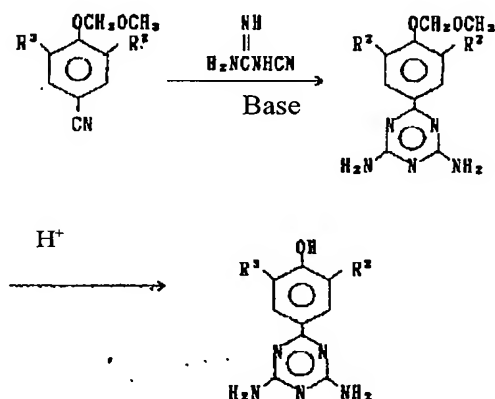


(8)

(0018)

with a corresponding acid chloride or acid anhydride in pyridine. The reaction temperature is 80-140°C, preferably 110-120°C, the reaction time is usually 3-8 hours. Among the compounds of this invention represented by the aforesaid formula (1), the compounds in which R is substituted or unsubstituted phenyl group can be produced by reacting corresponding benzonitrile derivative and dicyandiamide in the presence of base in accordance with the process of Kokoku 55-4751. In these circumstances, when Z in the aforesaid formula (2) is hydrogen atom, a process as illustrated below is preferably used wherein it is cyclized in a form in which the hydroxy group is protected as methoxymethoxy group, then it is converted to hydroxy group by treatment with acid.

(0019)

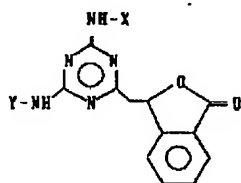


(0020)

(in the formula, R2 and R3 denote for example lower alkyl group)

Among the compounds of this invention represented by aforesaid formula (1), compounds in which R is phthalidylmethyl group, namely compounds represented by the following formula (7):

(0021)



(7)

(0022)

can be produced by reacting the aforesaid compound (5) with a compound represented by the following formula 8):

(0023)



(0024)

(in the formula, R4 denotes hydrogen atom or lower alkyl group) in the presence of acid. Moreover, by reacting a compound represented by the following formula (9):

(0025)



(0026)

and an acid chloride represented by the following formula (10):

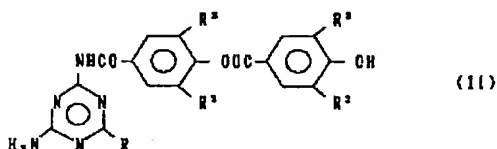
(0027)



(0028)

(in the formula, R2 and R3 have the same meanings as aforesaid), compounds represented by the following formula (11)

(0029)



which are included in compounds of this invention represented by aforesaid formula (1) can be produced.

(0030)

The compounds represented by aforesaid formula (1) which are the compounds of this invention or salts thereof, for example, hydrochloride, maleate, fumarate, show

antagonism to leukotriene and are useful as therapeutic or preventive agent of allergic diseases, inflammatory diseases, cardiovascular disorder or the like.

(0031)

Next, administration and pharmaceutical formulation of the compounds of this invention will be explained. The compound of general formula (1) can be administered as it is or together with conventional pharmaceutical carrier to animals or humans. The administration forms are not limited in particular, and can be suitably selected in accordance with requirements, and oral agents such as tablets, capsules, granules, fine granules, powder or the like, parenteral agents such as injection, suppository or the like can be nominated.

(0032)

In order to display the desired effect as an oral agent, although the quantity differs depending on the age of the patient, severity of disease, but usually for an adult, the compound of general formula (1) 0.2-25 mg/kg body wt is preferably administered once or several times per day. The compound of this invention can be formulated into preparation such as liquid agent, powder, granules tablet, enteric coated agent, capsule or the like in accordance with conventional agent production method using suitable solvent, excipient, adjuvant or the like used for the preparation, and this can be orally or parenterally administered.

(0033)

For the prescription, combined agent with other medically active component can be formed. For the purpose of oral administration, table, pill, capsule, powder granules or the like can be prescribed using at least one type of excipient, for example, starch, lactose, sucrose, mannitol, carboxymethyl cellulose or the like. In this type of agent, in addition to aforesaid excipient, for example, lubricant such as magnesium stearate, sodium laurylsulphate, talc or the like, binder such as dextrin, crystalline cellulose, popyvinylpyrrolidone, gum Arabic, corn starch, gelatine or the like, disintegration agent such as sodium carboxy cellulose, potato starch, carboxymethyl cellulose or the like, fluidity promoter such as light anhydrous silicic acid can be suitably used. Moreover, the drug which has the the compound of this invention as effective component can be administered as suspension, emulsion, syrup, elixir, and these agents may contain corrigent filler and colouring agent.

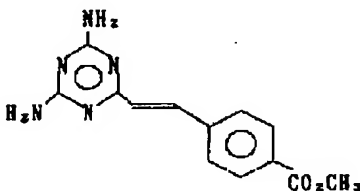
(0034)

Examples

Below this invention is explained in greater detail with Examples, Test Examples and Preparation Examples, however, the scope of this invention is not limited to these.

Example 1

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-methoxycarbonylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 18)
(0035)



(0036)

2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine 5 g (40 mM) was dissolved in 50 ml formic acid, thereto was added 6.56 g (40 mM) 4-formylbenzoic acid methyl ester, and the mixture was heated under reflux for 91 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, thereafter, was made alkaline with addition of saturated sodium hydrogen carbonate, the precipitated crystals were recovered by filtration, washed with water, thereafter, re-crystallised from a mixed solvent of 2-methoxyethanol and ethanol, and thereby the title compound (4.58 g 42.3 %) was obtained.

Melting point: 258°C (Decomposition)

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 3.87 (3H, s), 6.67 (4H, br s), 6.86 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz).

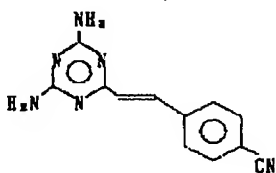
MS m/z (%) [EI]: 271 (M⁺, 65), 270 (100), 228 (37), 128 (21).

Example 2 and 3

The following compounds were synthesised by the same method as in Example 1.

Example 2

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-cyanophenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 19)
(0037)



(0038)

Yield: 17.9 %

Melting point: >300°C (from 2-methoxyethanol)

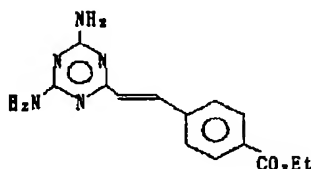
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.70 (4H, br s), 6.90 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.83 (4H, s).

MS m/z (%) [EI]: 283 (M⁺, 75), 237 (100), 195 (41), 169 (25).

Example 3

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-ethoxycarbonylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 22)

(0039)



(0040)

Yield: 15.0 %

Melting point: 229.6-230.8°C (from ethanol)

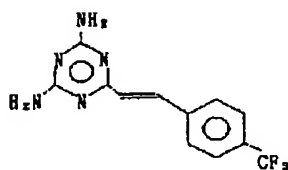
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.68 (4H, br s), 6.87 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.3 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 285 (M⁺, 74), 284 (100), 256 (25), 242 (22).

Example 4

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 20)

(0041)



(0042)

2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine 5 g (40 mM) was dissolved in 28 ml methane sulphonic acid, thereto was added 5.5 ml (40 mM) 4-trifluoromethylbenzaldehyde, and the mixture was stirred at 110 °C for 2 hours. After cooling, dilute aqueous sodium

hydroxide was added to the reaction liquor to make it alkaline, and the precipitated crystals were recovered by filtration and washed with water, and thereafter, re-crystallised from ethanol, and thereby the title compound (6.09 g, 54.2 %) was obtained.

Melting point: 274.9-275.7°C.

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.70 (4H, br s), 6.88 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 281 (M⁺, 93), 280 (100), 238 (54), 212 (28), 196 (22), 111 (26).

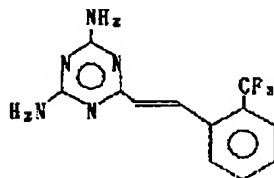
Examples 5-13

The following compounds were synthesised by the same method as in Example 4.

Example 5

2,4-diamino-[E]-6-[2-(2-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 21)

(0043)



(0044)

Yield: 54.0 %

Melting point: 250.0-250.9°C (from ethanol).

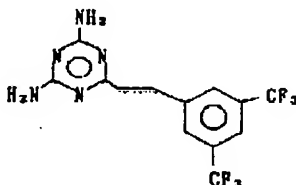
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.72 (4H, br s), 6.78 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.50-8.10 (4H, m), 8.11 (1H, brd, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 281 (M⁺, 100), 212 (76), 170 (53), 111 (32).

Example 6

2,4-diamino-[E]-6-[2-{3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl} ethenyl]-1,3,5-triazine
(compound 24)

(0045)



(0046)

Yield: 50.6 %

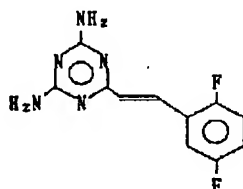
Melting point: 208.2-209.0°C (from ethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.68 (4H, br s), 7.08 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.33 (2H, br s).

MS m/z (%) [EI]: 349 (M⁺, 100), 348 (56), 330 (22), 280 (27) 111 (60).

Example 7

2,4-diamino-[E]-6-[2-(2,5-difluorophenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 25)
(0047)



(0048)

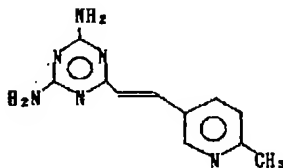
Melting point: >300°C (from 2-methoxyethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.71 (4H, br s), 6.89 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90 (1H, br d, J = 16.1 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 249 (M⁺, 57), 228 (100), 188 (29), 146 (20).

Example 8

2,4-diamino-[E]-6-[2-(6-methylpyridin-3-yl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 26)
(0049)



(0050)

Yield: 36.6 %

Melting point: 253.7-254.3°C (from ethanol).

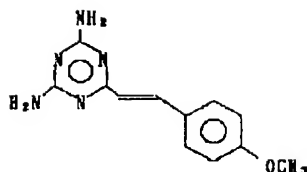
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 2.49 (3H, s), 6.66 (4H, br s), 6.80 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 228 (M⁺, 45), 227 (100), 185 (37), 144 (23).

Example 9

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-methoxyphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 32)

(0051)



(0052)

Yield: 27.4 %

Melting point: 244°C (decomposition) (from methanol).

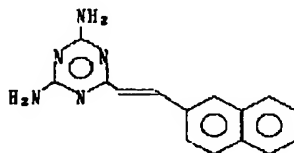
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 3.79 (3H, s), 6.59 (4H, br s), 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 243 (M⁺, 88), 242 (100), 200 (32), 158 (19).

Example 10

2,4-diamino-[E]-6-[2-(2-naphthyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 33)

(0053)



(0054)

Melting point: 237.8-238.4°C (from methanol).

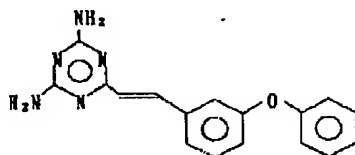
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.82 (4H, br s), 6.93 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.50-7.70 (2H, m), 7.80-8.20 (5H, m), 8.02 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 263 (M⁺, 100), 262 (96), 220 (44), 179 (21) 178 (36).

Example 11

2,4-diamino-[E]-6-[2-(3-phenoxyphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 34)

(0055)



(0056)

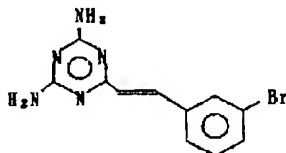
Melting point: 167.6-169.4°C (from methanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.64 (4H, br s), 6.68 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.90-7.50 (9H, m), 7.73 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 305 (M⁺, 87), 304 (100), 262 (29), 220 (23).

Example 12

2,4-diamino-[E]-6-[2-(3-bromophenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 35)
(0057)



(0058)

Yield: 59.9 %

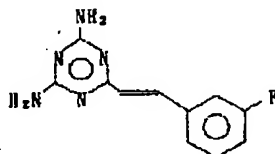
Melting point: 188.9-189.7°C (from methanol-2-methoxyethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.66 (4H, br s), 6.79 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.54 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.82 (1H, br s).

MS m/z (%) [EI]: 293 (M⁺, 77), 292 (100), 291(M⁺, 76), 290 (93), 250 (29), 248 (28) 128 (40).

Example 13

2,4-diamino-[E]-6-[2-(3-fluorophenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 36)
(0059)



(0060)

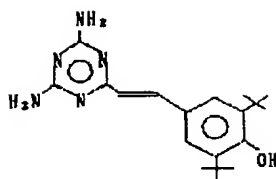
Melting point: 275.9-276.8°C (from methanol-2-methoxyethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.69 (4H, br s), 6.80 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 231 (M⁺, 76), 230 (100), 188 (45), 162 (28), 146 (22).

Example 14

2,4-diamino-[E]-6-[2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine
(compound 37)
(0061)



(0062)

2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine 2.5 g (20 mM) was dissolved in 75 ml formic acid, thereto was added 5.15 g (22 mM) 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzaldehyde, and the mixture was heated under reflux for 168 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel flash chromatography (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1), and thereafter, re-crystallised from 2-propanol, and the title compound (0.85 g, 12.5 %) was obtained.

Melting point: 253.3-255.7°C.

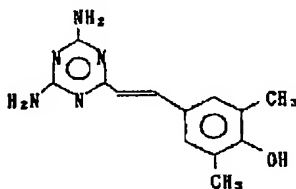
¹H-NMR (200 MZ) δ (CD₃OD): 1.45 (18H, s), 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.41 (2H, s), 7.85 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 342 (M⁺⁺1, 24), 341 (M⁺, 99), 327 (23), 326 (100), 270 (18).

Example 15

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 49)

(0063)



(0064)

The title compound was synthesised by the same method as in Example 14.

Yield: 18.7 %

Melting point: 285.9-288.1°C (decomposition) (from 2-propanol-methanol).

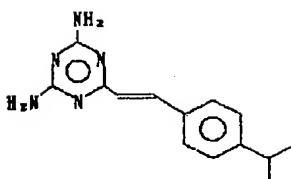
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 2.19 (6H, s), 6.50 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.55 (4H, br s), 7.17 (2H, s), 7.66 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.12 (1H, s).

MS m/z (%) [EI]: 257 (M⁺, 100), 256 (70), 214 (25).

Example 16

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-isopropylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 41)

(0065)



(0066)

2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine 1.25 g (10 mM) was dissolved in 20 ml 2-methoxyethanol, thereto were added 9.1 ml (20 mM) Triton B (40% methanol solution) and 3 ml (19.8 mM) 4-isopropylbenzaldehyde, and the mixture was stirred at 80 °C for 6.5 hours. After cooling, water was added and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with water, and thereafter re-crystallised from the mixed solvent of 2-methoxyethanol and methanol, and the title compound (0.91 g, 35.7 %) was obtained.

Melting point: 247.8-248.8°C.

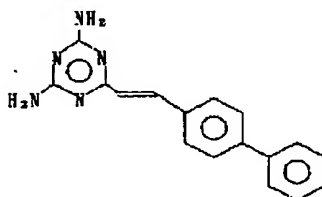
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.91 (1H, m), 6.62 (4H, br s), 6.68 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 16.1 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 255 (M⁺, 53), 254 (100), 240 (18), 212 (19), 156 (16).

Example 17

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-biphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 42)

(0067)



(0068)

2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine 1.25 g (10 mM) was dissolved in 30 ml 2-methoxyethanol, thereto were added 0.66 g (10 mM) KOH (85%) and 2.91 g (16 mM) 4-biphenylcarboxaldehyde, and the mixture was stirred at 90 °C for 16 hours. After cooling, water was added and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with water, and thereafter, re-crystallised from 2-methoxyethanol, and the title compound (0.60 g, 20.7 %) was obtained.

Melting point: 276°C (decomposition) (from methanol - 2-methoxyethanol)

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.66 (4H, br s), 6.79 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.35-7.75 (5H, m), 7.72 (4H, s), 7.84 (1H, d, J = 15.9 Hz).

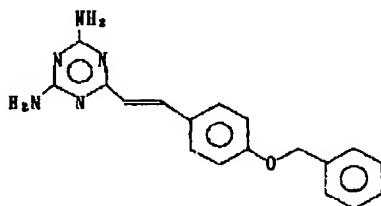
MS m/z (%) [EI]: 289 (M⁺, 82), 288 (100), 246 (34), 220 (13), 205 (16), 204 (31).

Examples 18-22

The following compounds were synthesised by the same method as in Example 17.

Example 18

2,4-diamino-[E]-6-[2-(4-benzyloxyphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 44)
(0069)



(0070)

Yield: 16.6 %

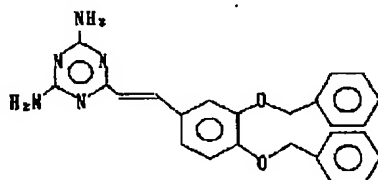
Melting point: 227.2-227.9°C (from methanol-2-methoxyethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 5.15 (2H, s), 6.58 (4H, br s), 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 319 (M⁺, 11), 228 (39), 91 (100), 78 (22).

Example 19

2,4-diamino-[E]-6-[2-(3,4-bis (benzyloxy) phenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 45)
(0071)



(0072)

Yield: 54.6 %

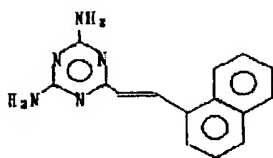
Melting point: 203.2-203.7°C (from methanol-2-methoxyethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 5.18 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.56 (4H, br s), 6.61 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.25-7.55 (11H, m), 7.69 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 425 (M⁺, 5), 334 (17), 91 (100).

Example 20

2,4-diamino-[E]-6-[2-(1-naphthyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 46)
(0073)



(0074)

Yield: 27.8 %

Melting point: 220.1-221.2°C (from 2-methoxyethanol-methanol-ethyl acetate).

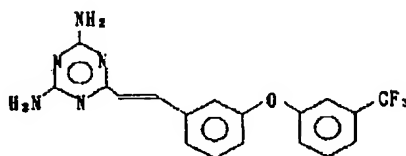
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.72 (4H, br s), 6.81 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.50-7.70 (3H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.18 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 8.64 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 263 (M⁺, 100), 262 (68), 220 (22), 178 (28).

Example 21

2,4-diamino-[E]-6-[2-{3-(3-trifluoromethylphenoxy) phenyl} ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 47)

(0075)



(0076)

Yield: 42.6 %

Melting point: 204.7-205.8°C (from ethanol - 2-methoxyethanol).

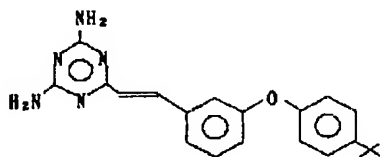
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.63 (4H, br s), 6.72 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.00-7.70 (8H, m), 7.76 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 374 (M⁺⁺¹, 92), 373 (M⁺, 100), 330 (34), 289 (15), 112 (12).

Example 22

2,4-diamino-[E]-6-[2-{3-(4-t-butylphenoxy) phenyl} ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 48)

(0077)



(0078)

Yield: 34.9 %

Melting point: 211.6-212.2°C (from ethanol).

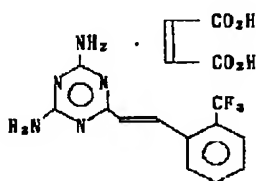
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 1.30 (9H, s), 6.64 (4H, br s), 6.69 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.20 (1H, br s), 7.30-7.50 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 15.9 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 361 (M⁺, 64), 360 (38), 347 (25), 346 (100).

Example 23

2,4-diamino-[E]-6-[2-(2-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine maleate (maleate of compound 21 (the compound of example 5))

(0079)



(0080)

0.5 g (1.77 mM) compound 21 was dissolved in 50 ml ethanol, thereto was added 0.25 g (2.15 mM) maleic acid, and the mixture was left to stand at room temperature for 0.5 hours. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with ethanol, and the title compound (0.60 g, 85.7 %) was obtained.

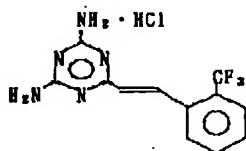
Melting point: 195.6-196.2°C (decomposition) (from ethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.21 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.06 (4H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, brd, J = 15.6 Hz).

Example 24

2,4-diamino-[E]-6-[2-(2-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine hydrochloride (hydrochloride of compound 21 (the compound of example 5))

(0081)



(0082)

0.5 g (1.77 mM) compound 21 was dissolved in 50 ml ethanol, thereto was added 0.3 g concentrated hydrochloric acid, and the mixture was left to stand at room temperature for 0.5 hours. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with ethanol,

and the title compound (0.38 g, 67.9 %) was obtained.

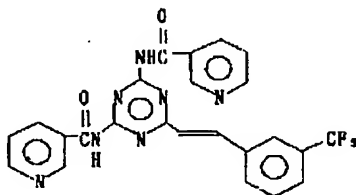
Melting point: >300°C (from ethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 7.01 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.60-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00-8.60 (4H, br), 8.29 (1H, br d, J = 15.6 Hz).

Example 25

2,4-bis (nicotinoylamino)-[E]-6-[2-(3-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine
(compound 23)

(0083)



(0084)

1 g (3.55 mM) 2,4-diamino-[E]-6-[2-(3-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine was dissolved in 35 ml pyridine, thereto was added 2.01 g (11.28 mM) nicotinoylchloride hydrochloride, and the mixture was heated under reflux for 4 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate was added and the mixture was made alkaline, and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with water, and thereafter, re-crystallised from ethanol, and the title compound (0.75 g, 43.1 %) was obtained.

Melting point: 127-131°C.

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 7.21 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.56 (2H, dd, J = 8.1, 4.9 Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.29 (2H, br d, J = 8.1 Hz), 8.78 (2H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz), 9.08 (2H, d, J = 1.7 Hz).

MS m/z (%) [EI]: 491 (M⁺, 11), 386 (93), 385 (65), 357 (67), 106 (66), 78 (100).

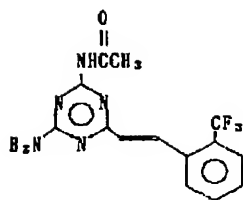
Examples 26-29

The following compounds were synthesised by the same method as in Example 25.

Example 26

2-acetylamino-4-amino-[E]-6-[2-(2-trifluoromethylphenyl) ethenyl]-1,3,5-triazine
(compound 27)

(0085)



(0086)

Yield: 54.7 %

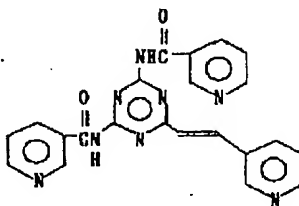
Melting point: >300°C (from 2-methoxyethanol).

MS m/z (%) [EI]: 323 (M⁺, 100), 281 (32), 212 (30), 170 (22).

Example 27

2,4-bis(nicotinoylamino)-[E]-6-[2-(3-pyridyl) ethenyl]-1,3,5-triazine (compound 28)

(0087)



(0088)

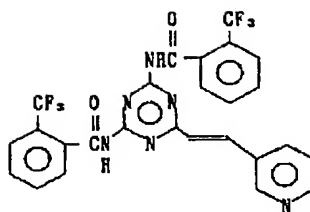
Melting point: 242-247°C (from 2-methoxyethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 7.18 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.1, 4.9 Hz), 7.56 (2H, dd, J=8.1, 4.9Hz), 7.91 (1H, d, J=15.9Hz), 8.20 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 8.29 (2H, br d, J = 8.1 Hz), 8.60 (1H, br d, J = 4.9Hz), 8.78 (2H, br d, J = 4.9 Hz), 8.85 (1H, brs), 9.08(2H, br s). MS m/z (%) [EI]: 424 (M⁺, 49), 319(37), 318(100), 106(95), 78 (68).

Example 28

2,4-bis(2-trifluoromethylbenzoylamino)-[E]-6-[2-(3-pyridyl) ethenyl]-1,3,5-triazine
(compound 29)

(0089)



(0090)

Yield: 28.0 %

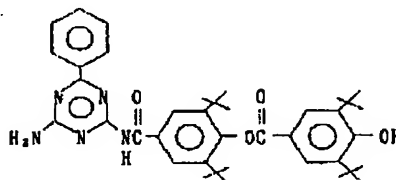
Melting point: 261.7-262.3°C (from ethyl acetate)

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 6.83 (1H, d, J=16.1Hz), 7.03 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.1, 4.4 Hz), 7.60-7.90 (8H, m), 8.01 (1H, br d, J=8.1Hz), 8.58 (1H, br d, J = 4.4 Hz), 8.64 (1H, br s). MS m/z (%) [EI]: 558 (M⁺, 11), 489(35), 461(43), 433 (21), 173(100), 145(69).

Example 29

2-amino-4-{3,5-di-*t*-butyl-4-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxy)benzoylamino}-6-phenyl-1,3,5-triazine (compound 43)

(0091)



(0092)

Melting point: 167-170°C (from ethyl acetate).

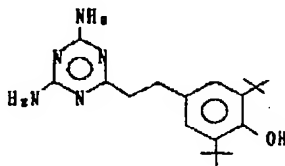
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 1.32 (18H, s), 1.44 (18H, s), 7.30-7.60 (6H, m), 7.89 (2H, s), 7.99 (2H, s), 8.24-8.32 (2H, m).

MS m/z (%) [+FAB]: 652.4 (M⁺ +1), 233.2.

Example 30

2,4-diamino-6-[2-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl) ethyl]-1,3,5-triazine (compound 50)

(0093)



(0094)

2,4-diamino-[E]-6-{2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl)ethenyl}-1,3,5-triazine (compound 37) 0.30 g (0.89 mM) was dissolved in a mixed liquid of 10 ml ethanol and 5 ml ethyl acetate, thereto was added 40 mg 5% Pd/C, and the mixture was stirred at room temperature for 168 hours at normal pressure to hydrogenate. The catalyst was removed by filtration and solvent was distilled off under reduced pressure, and thereafter, the residue was re-crystallised from ethyl acetate, to obtain the title compound (0.20 g, 66.6 %).

Melting point: 205.1-206.4°C.

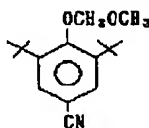
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 1.35 (18H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 6.55 (4H, br s), 6.64 (1H, s), 6.88 (2H, s).

MS m/z (%) [EI]: 343 (M⁺, 92), 328(64), 272(65), 219(54), 126(44), 125(100).

Example 31

(1) 3,5-di-t-butyl-4-methoxymethoxybenzonitrile

(0095)



(0096)

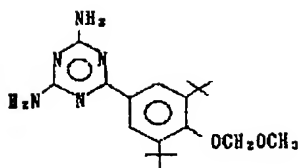
3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzonitrile 1.9 g (8.2 mM) was dissolved in 8 ml N,N-dimethylformamide, thereto was added 4.7 ml (29 mM) N-ethyldiisopropylamine, and the mixture was cooled. Methoxymethyl chloride (80%) 2.3 ml (21.4 mM) was added dropwise while cooling with ice and stirring, and thereafter, it was stirred at room temperature for 21 hours. Water was added, and extraction with ethyl acetate was performed, and after washing with water, it was dried with anhydrous sodium sulphate. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane:ethyl acetate 40:1), to obtain the title compound as a yellow solid (1.43 g, 63.6 %).

(0097)

MS m/z: 276, 275 (M⁻), 230, 228, 188, 172, 45.

(2) 2,4-diamino-6-(3,5-di-t-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine (compound 5)

(0098)



(0099)

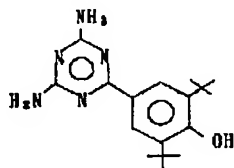
3,5-di-*t*-butyl-4-methoxybenzonitrile 1.41 g (5.1 mM) was dissolved in 8 ml 2-methoxyethanol, thereto were added dicyandiamide (90%) and potassium hydroxide (85%) 0.40 g (6.1 mM), and the mixture was heated under reflux for 20 hours. After cooling, water was added, and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with water, to obtain the title compound (1.5 g, 82.0 %).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.44 (18H, s), 3.57 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.65 (4H, br s), 8.23 (2H, s).

Example 32

2,4-diamino-6-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxy)phenyl-1,3,5-triazine (compound 38)

(0100)



(0101)

Compound (5) obtained in Example 31 (2) 1.45 g (4 mM) was dissolved in a mixture of 50 ml ethanol and 10 ml methanol, thereto was added 1.52 g (8 mM) *p*-toluene sulphonic acid monohydrate, and the mixture was heated under reflux for 1.5 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and saturated sodium bicarbonate was added to make it alkaline, and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with water, to obtain the title compound (1.12 g, 89.0 %).

Melting point: >300°C.

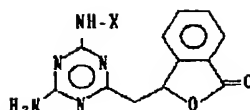
¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-*d*₆): 1.43 (18H, s), 6.54 (4H, br s), 7.27 (1H, s), 8.12 (2H, s).

MS *m/z* (%) [EI]: 315 (M⁺, 48), 301(21), 300(100), 244(11).

Example 33

2,4-diamino-6-phthalidylmethyl-1,3,5-triazine (compound 17)

(0102)



(0103)

2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine 0.5 g (4 mM) was dissolved in 2.5 ml methane sulphonic acid, thereto was added 0.6 g (4 mM) 2-formylbenzoic acid, and the mixture was stirred at 110 °C for 3 hours. After cooling, dilute sodium hydroxide was added to make it alkaline, and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with water, and thereafter, re-crystallised from ethanol, to obtain the title compound (0.10 g, 9.8 %). Melting point: 257.0-258.0°C (decomposition) (from ethanol).

¹H-NMR (200 MZ) δ (DMSO-d₆): 2.71 (1H, dd, J=8.8Hz), 3.12 (1H, dd, J=15.1, 4.9Hz), 6.10 (1H, dd, J=8.8, 4.9Hz), 6.72 (4H, br s), 7.60-7.90 (4H, m).

MS m/z (%) [EI]: 258(17), 257 (M⁺, 100), 229(59), 212(58), 152(59), 133(92), 105(55), 77(62).

Test Examples

As far as the compounds obtained in the following Examples are concerned, the following tests were carried out and the results obtained are shown in Table 1.

(0104)

Leukotriene C₄ antagonism test

Reagent: Leukotriene C₄ (Wako Pure Chemical Industries)

Histamine dihydrochloride (Wako Pure Chemical Industries)

Test animals: The gastric fundus of SD male rats with bodyweight about 250g (Nippon Charles River) was used.

Nutrient solution: Tyrode solution

NaCl 137.9 mM, KCl 2.7 mM, MgCl₂·6H₂O 0.5 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 1.1 mM, CaCl₂·2H₂O 1.8 mM, NaHCO₃ 11.9 mM, glucose 5.6 mM.

Production of rat gastric fundus samples:

Immediately after sacrificing the SD rat by striking the back of the head and exsanguinating, laparotomy was performed and the lower part of the oesophagus and the upper part of the duodenum were each cut with scissors and it was removed, and immersed in prepared nutrient solution. The front of the stomach was cut free and cut

open vertically along a small curve, and scissor holes were introduced into the gastric fundus muscle pieces alternately at 3mm width, and this was cut further into lengths of 3 mm.

Magnus apparatus and measurement:

Sample was suspended in a Magnus tube containing 20 ml of tyrode solution, and a 1 g load was applied, and a set isotonic contraction was observed in acetylcholine 10^{-5} M, and it was washed, and after about 20 minutes, isotonic contraction (A) of leukotriene C_4 10^{-8} M was recorded as control contraction. Moreover, it was washed, and after about 30 minutes, test material was added, and after 10 minutes, leukotriene C_4 10^{-8} M was added and its isotonic contraction (B) was recorded.

Determination of activity:

$$\text{Inhibition rate (\%)} = (1-B/A) \times 100$$

Leukotriene D_4 antagonism test

Reagent: Leukotriene D_4 (Wako Pure Chemical Industries)

Histamine dihydrochloride (Wako Pure Chemical Industries)

Test animal: The ileum of Hartley male guinea pigs with bodyweight about 300g (Kiwa animal) was used.

Nutrient solution: Tyrode solution

NaCl 137.9 mM, KCl 2.7 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.5 mM, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 1.1 mM, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 1.8 mM, $NaHCO_3$ 11.9 mM, glucose 5.6 mM.

Extraction of guinea pig ileum:

The guinea pigs were exsanguinated and laparotomised, and the ileum removed and its contents were washed and near 10 cm from near the caecum was removed, and suspended as a tubular sample of about 2 cm in a Magnus tube containing tyrode nutrient liquid at 32 °C with 95% O_2 5% CO_2 flowing through, and a 1 g load was applied.

Magnus apparatus and measurement:

After suspending the extracted sample, about every 20 minutes, and the Magnus tube was filled with nutrient liquid 20 ml at 32 °C with 95% O_2 5% CO_2 flowing through. A measurement record was observed of isotonic contraction in histamine solution 10^{-5} M

two times per set, it was washed, and after a further 20 minutes, as a control contraction, isotonic contraction (A) of leukotriene D₄ 10⁻⁸M was recorded. Furthermore, about 30 minutes after washing, test material was added, and after 10 minutes, leukotriene D₄ 10⁻⁸M was added and its isotonic contraction (B) was recorded.

Determination of activity:

$$\text{Inhibition rate (\%)} = (1-B/A) \times 100$$

5-lipoxygenase inhibition test

RBL1 cultured cells were suspended in 50 mM phosphate buffer (pH7.4) containing 10% ethylene glycol and 1 mM ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA), so as to have 5 x 10⁶ cells/ml, and subjected to ultrasound, then centrifugally separated at 10,000 x G for 10 minutes and 105,000 x G for a further 60 minutes, and the supernatant was taken as the 5-lipoxygenase enzyme sample.

(0105)

10 μM arachidonic acid as substrate, the enzyme sample obtained as above, and a DMSO solution of the compound obtained in the Examples, made to have final concentration 10 μM, were taken into a test tube and made to react for 10 minutes at 37 °C. Butyl 3,5-dinitrobenzoate 10 μl of 0.25M was added as an internal standard, and extraction with 1.8 ml of hexane was performed. The quantity of 5-HETE in this was measured by high-performance liquid chromatography [column, TSKgel ODS-80TM (TOYO SODA) with mobile phase of acetonitrile: water: ethyl acetate = 60:40:0.02, flow rate 1 ml/min, detection, UV (235 nm)].

(0106)

From the results, the 5-lipoxygenase inhibition rate was calculated according to the following formula

$$\text{Inhibition rate} = \{(C-S)/C\} \times 100 (\%)$$

C: 5-HETE peak area when compound obtained in an Example was not included (corrected using internal standard)

S: 5-HETE peak area when compound obtained in an Example was included (corrected using internal standard)

(0107)

Table 1

Compound number	leukotriene antagonism (%)			5-lipoxygenase inhibition (%) 10μM
	C ₄ (10μM)	D ₄		
		100μM	10μM	
19	49	18		
20	33		36	
21	69		6	
22	25	30		
23		59		
32		57		
33	55	72		
34	76		93	
35	38		19	
36	42			
37		100	92	100
38		82		68
41		99		
42		36		
43				46
45		29		
46		100		
47			88	
48		69		
49		84		48
50				63

(0108)

Preparation Example 1

Tablet preparation

(1)	2,4-diamino-[E]-6-{2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl)ethenyl}- 1,3,5-triazine	10 g
(2)	lactose	90 g
(3)	corn starch	29 g
(4)	magnesium stearate	1 g
1000 tablets		130 g

(1), (2) and 17 g of corn starch were mixed, and granulated with a paste made from 7g of corn starch. To the granulate was added 5 g of corn starch and (4), and the mixture was

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html>